

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/112891 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61N 1/05,  
A61L 31/16, 31/10, 31/04, 26/00, A61K 47/48, C08L  
5/08, C08B 37/00

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BIOTRONIK GMBH & CO. KG [DE/DE]; Woer-  
mannkehe 1, 12359 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005550

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. Mai 2004 (21.05.2004)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAYER, Gerd  
[DE/DE]; Sieglitzhofer Strasse 36, 91054 Erlangen (DE).  
BORCK, Alexander [DE/DE]; Hirschberg 23, 91086  
Aurachtal (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: EISENFÜHR, SPEISER & PARTNER; Anna-  
Louisa-Karsch-Strasse 2, 10178 Berlin (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

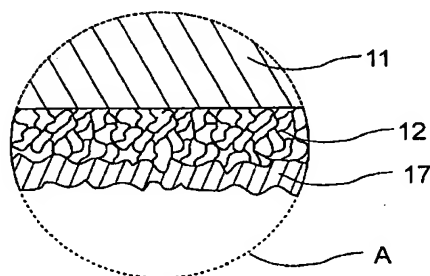
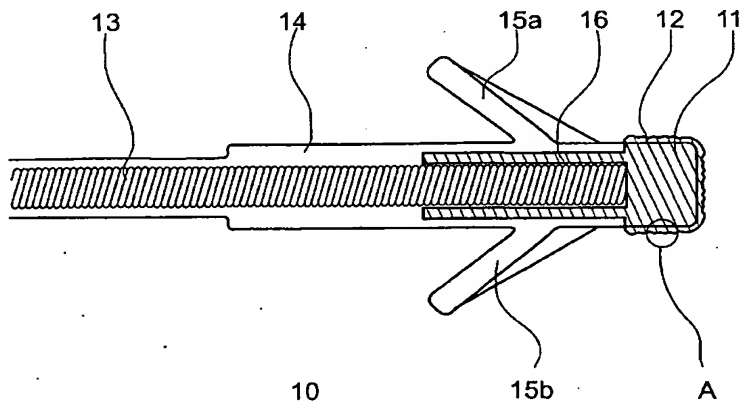
(30) Angaben zur Priorität:  
103 28 816.3 21. Juni 2003 (21.06.2003) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMPLANTABLE STIMULATION ELECTRODE WITH A COATING FOR INCREASING TISSUE COMPATIBILITY

(54) Bezeichnung: IMPLANTIERBARE STIMULATIONSELEKTRODE MIT EINER BESCHICHTUNG ZUR ERHÖHUNG  
DER GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT



(57) Abstract: The invention relates to an implantable stimulation electrode for use with an implantable tissue stimulator, especially a pacemaker, a defibrillator, a bone stimulator or a neurostimulator. The stimulation electrode comprises a metal base body, optionally one or several intermediate layers disposed on the base body and a coating covering the base body and, optionally, intermediate layers in order to increase tissue compatibility. Said coating should prevent tissue irritations after implantation and more particularly increase the stimulus threshold associated therewith, have very high biocompatibility and also has an anti-inflammatory effect. Said aim to increase tissue compatibility is achieved by virtue of the fact that the coating has a polysaccharide layer made of hyaluronic acid and/or hyaluronic acid derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine implantierbare Stimulations-  
elektrode zur Verwendung mit einem implantierbaren Gewebssstimulator, insbe-  
sondere Herzschrittmacher, Defibrillator, Knochen- oder Neurostimulator, wobei die  
Stimulationselektrode einen metallischen Grundkörper, gegebenenfalls eine oder  
mehrere auf dem Grundkörper aufgebrachte Zwischenschichten sowie eine den  
Grundkörper und

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

gegebenenfalls die Zwischenschichten bedeckende Beschichtung zur Erhöhung der Gewebsverträglichkeit umfasst. Die Beschichtung soll die Gewebsirritationen nach der Implantation und speziell einen damit einhergehenden Reizschwellenanstieg vermeiden, eine sehr hohe Biokompatibilität besitzen und zudem von sich aus entzündungshemmend wirken. Dies wird dadurch erreicht, dass die Beschichtung eine Polysaccharidschicht aus Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäure-Derivaten umfasst.

---

Implantierbare Stimulationselektrode mit einer Beschichtung zur Erhöhung  
der Gewebsverträglichkeit

---

Die Erfindung betrifft eine implantierbare Stimulationselektrode mit einer Beschichtung zur Erhöhung der Gewebsverträglichkeit mit den im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmalen.

Implantierbare Elektroden zur Stimulation von Körpergewebe, insbesondere zur Verwendung in Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Knochen- oder Neurostimulatoren, sind in großer Vielgestaltigkeit bekannt. Der weit überwiegende Anteil derartiger Stimulationselektroden basiert auf metallischen Werkstoffen, da diese zur Übertragung elektrischer Ströme an lebendes Gewebe auf Grund ihrer guten Leitfähigkeit prädestiniert sind. Andere Lösungen sehen den Einsatz von leitfähigen Polymeren vor (z. B. US 5,080,099).

Für den Gebrauchswert einer implantierbaren Stimulationselektrode – insbesondere einer solchen, die für den Langzeiteinsatz an einem Ge-

webestimulator mit einer erschöpfbaren Energiequelle gedacht ist und daher zum minimalen Energieverbrauch beitragen muss – sind eine hohe Elektrodenkapazität und damit niedrige Elektrodenimpedanz und ein möglichst hoher Grad an Biokompatibilität von herausragender Bedeutung.

So wurde etwa in der EP 0 453 117 A1 und der WO 93/02739 eine hochentwickelte implantierbare Stimulationselektrode beschrieben. Die Elektrode besteht aus einem mehrschichtigen, aus Faser- oder Drahtmaterial gepressten Platingrundkörper, einer Haftschrift, einer Pt-, C- oder Al-Texturierungsschicht mit rauer Oberfläche und einer katalytisch wirkenden Pt- oder Pt/C-Deckschicht. Die Stimulationselektrode weist ferner eine sehr große aktive Oberfläche mit fraktaler Oberflächenstruktur auf und kann wahlweise auch in Form eines Titangrundkörpers mit einer Iridium-, Iridiumnitrit- oder Iridiumoxidbeschichtung realisiert werden.

In den ersten Wochen nach der Implantation von Stimulationselektroden ist allgemein eine temporäre Reizschwellenerhöhung festzustellen, die sich auf lokale Entzündungserscheinungen des anliegenden Gewebes zurückführen lassen. Diese Entzündungserscheinungen führen außerdem zu einem ungünstigen Einwachsverhalten der Stimulationselektroden, was langfristig die Stimulationseigenschaften des Systems negativ beeinflusst.

Aus der DE 196 30 563 - auf deren Offenbarung im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ausdrücklich Bezug genommen wird - ist eine implantierbare Stimulationselektrode der gattungsgemäßen Art bekannt. Die dort beschriebene Stimulationselektrode zeigt insbesondere eine erhöhte Gewebsverträglichkeit. Dies wird dadurch erreicht, dass eine im wesentlichen die gesamte äußere Oberfläche der Stimulationselektrode bildende, dünne, spezifisch funktionalisierte organische Beschichtung vorgesehen ist, die auf Grund irreversibler Physisorption o-

der kovalenter Bindung an der darunter liegenden Oberfläche fest haftet. Als Beschichtungsmaterialien werden u.a. Silane und synthetische Polymere wie Polystyrensulfonat, Polyvinylsulfonat oder Polyallylamin vorgeschlagen. Die organische Beschichtung kann auch mehrschichtig  
5 sein, wobei an der äußeren Oberfläche insbesondere Polyethylenoxid oder Polyethylenglycol terminiert ist. Ferner wird angesprochen, dass die organische Schicht einen medizinischen Wirkstoff, insbesondere ein entzündungshemmendes Medikament beinhaltet, der aus der organischen Beschichtung diffusions- oder lösungsgesteuert austragbar ist.

10 Die geschilderten Verbesserungen durch die Beschichtung der Stimulationselektrode führen zwar bereits zu einer deutlichen Minderung der temporären Reizschwellenerhöhung, sind aber relativ aufwendig und damit kostspielig in der Umsetzung und fordern wegen der synthetischen Natur der verwendeten Materialien umfangreiche Tests zur Evaluierung der Biokompatibilität. Weiterhin ist es im Falle des gewünschten  
15 Zusatzes von entzündungshemmenden Wirkstoffen notwendig, die Materialeigenschaften der Wirkstoffe und der sie einbettenden organischen Beschichtung durch umfangreiche Tests aufeinander abzustimmen.

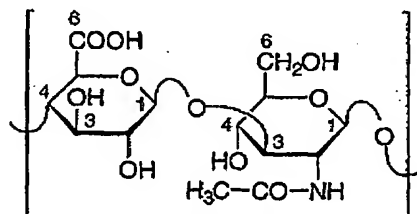
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Beschichtung für eine  
20 implantierbare Stimulationselektrode bereitzustellen, die Gewebsirritationen nach der Implantation und speziell einen damit einhergehenden Reizschwellenanstieg vermeidet. Die Beschichtung soll eine sehr hohe Biokompatibilität besitzen und zudem von sich aus entzündungshemmend wirken. Ferner soll die Beschichtung aus möglichst wenig Komponenten bestehen, so dass die Herstellung vereinfacht wird.  
25

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 1 gelöst.

Die implantierbare Stimulationselektrode weist eine im wesentlichen die gesamte äußere Oberfläche der Stimulationselektrode bildende Be-

schichtung auf, die durch Physisorption oder kovalente Bindung an der darunter liegenden Oberfläche anhaftet. Die Beschichtung bedeckt den metallischen Grundkörper und gegebenenfalls eine oder mehrere auf dem Grundkörper aufgebraute Zwischenschichten. Die Beschichtung umfasst eine Polysaccharidschicht aus Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäure-Derivaten. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass die Aufbringung einer solchen Polysaccharidschicht zu keiner nennenswerten Erhöhung der Elektrodenimpedanz führt und demnach kaum oder gar nicht Einfluss auf den Energieverbrauch des Stimulationssystems hat. Ferner zeichnen sich Hyaluronsäure und seine Derivate durch ihre sehr gute Biokompatibilität aus, da die Materialien natürlichem Ursprungs sind. Weiterhin hat es sich gezeigt, dass Hyaluronsäure als auch seine Derivate eine eigenständige entzündungshemmende Wirkung besitzen und damit wirkungsvoll Gewebsirritationen verhindert oder zumindest stark vermindert werden können.

Hyaluronsäure (Hyaluronan) ist ein einfaches Glykosaminoglykan der extrazellulären Matrix. Es wird an der Oberfläche von Fibroblasten synthetisiert und kommt als einziges Glykosaminoglykan nicht als Proteoglykan vor. Hyaluronsäure ist eine hochmolekulare Verbindung mit  $M_R$  zwischen 50.000 und mehreren Millionen. Grundbaustein der Hyaluronsäure ist ein aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-d-glucosamin in  $\beta$ 1-3-glykosidischer Bindung aufgebautes Aminodisaccharid, das mit der nächsten Einheit  $\beta$ 1-4-glykosidisch verbunden ist:



Die unverzweigte Kette der Hyaluronsäure besteht aus 2.000–10.000 solcher Einheiten. Durch Hyaluronidasen werden  $\beta$ -glykosidische Bin-

dungen hydrolysiert und so die Hyaluronsäure zu kleineren Bruchstücken abgebaut. Die – meist als Kalium-Salz – im Handel befindliche Hyaluronsäure ist aus menschlichen Nabelschnüren oder Hahnenkämmen isoliert, wird aber zunehmend biotechnologisch durch bakterielle Fermentation hergestellt.

Zur Modifizierung von Hyaluronsäure, d.h. Darstellung von Hyaluronsäure-Derivaten, werden literaturbekannte Verfahren eingesetzt (z. B. Danishefsky, Arch. Biochem. Biophys., 90, 1960, S. 114 ff.; Nagasawa, Carbohydr. Res., 58, 1977, S. 47 ff.; Ayotte, Carbohydr. Res. 145, 1986, S. 267 ff.; Ogamo, Carbohydr. Res. 193, 1989, S. 165 ff.; Jesaja, Can. J. Chem., 67, 1989, S. 1449 ff.; Mulloy, Carbohydr. Res. 255, 1994, S. 1 ff.). Dabei handelt es sich um regio- und stereoselektive und nicht regio- und stereoselektive (statische) Reaktionen. Basierend auf diesem Verfahren kann Hyaluronsäure insbesondere durch N- und O-Desulfatierung, O-Desulfatierung, 6-O-Desulfatierung, Deacetylierung oder Acetylierung sowie Sulfatierung, Acylierung mit aliphatischen oder aromatischem Rest verändert werden. Insbesondere können durch die bekannten Verfahren Aminogruppen, Sulfat- oder Carboxylreste unter Anwendung von Schutzgruppenchemie und bekannten, zum Teil regio-selektiven Reaktionen der organischen Chemie eingeführt werden.

Unter dem Begriff "Hyaluronsäure-Derivate" im Sinne der Erfindung werden demnach alle durch gezielte Modifizierungen der natürlichen Hyaluronsäure strukturell zum Ausgangsprodukt veränderten Reaktionsprodukte verstanden. Unter dem Begriff "Hyaluronsäure und Hyaluronsäure-Derivate" werden ferner alle polyelektrolytischen Salze derselben, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Kalziumsalze, verstanden. Als "Modifizierungen" im erfindungsgemäßen Sinne werden die aufgeführten und weiteren bekannten Reaktion der organischen Chemie zur Umsetzung der funktionellen Gruppen der Hyaluronsäure angesehen.

Hyaluronsäure und die Hyaluronsäure-Derivate können als Einzelsubstanzen, Co- oder Blockpolymere aus Hyaluronsäure und Hyaluronsäure-Derivaten, als auch in Form von Mischungen der vorgenannten Einzelsubstanzen und Polymere kovalent und/oder durch Physisorption an der  
5 Stimulationselektrodenoberfläche immobilisiert werden.

Eine kovalente Anbindung der Polysaccharidschicht an die Oberfläche der Stimulationselektrode erfolgt vorzugsweise durch Einpunkts- oder Mehrpunktaufhängung an Spacer. Weiterhin wird vorzugsweise durch  
10 Vernetzung einer zuvor aufgetragenen (primären) Polysaccharidschicht eine mechanische und/oder chemische Stabilisierung des Beschichtungsmaterials gegen enzymatischen und hydrolytischen Abbau als auch gegen mechanischen Stress erreicht. Die Immobilisierung der Polysaccharidschicht auf der Oberfläche der Stimulationselektrode kann nach bekannten Methoden der Immobilisierung von Enzymen, Methoden  
15 der Membranherstellung, Kunststoffverarbeitung, Polymerchemie, der Peptid-, Protein- und Zuckerchemie über kovalente Bindungen mit und ohne Verwendung von Spacern, mittels Einpunkts- und Mehrpunktaufhängung, Endpunktaufhängung als Mono- oder Multilayer oder mit zusätzlicher Stabilisierung durch Quervernetzung erfolgen.

20 Als vorteilhaft hat sich eine Beschichtung mit einer Schichtdicke im Bereich zwischen 10-400 µm, insbesondere 50-120 µm, erwiesen. Bei den genannten Schichtdicken konnte noch kein signifikanter Effekt auf die Elektrodenimpedanz der Stimulationselektrode festgestellt werden.

Weiterhin ist bevorzugt, wenn die Hyaluronsäure oder die Hyaluronsäure-Derivate nach Sterilisation noch ein durchschnittliches Molekulargewicht im Bereich von ca. 300.000-500.000, insbesondere 380.000-420.000 Dalton aufweisen. Im beanspruchten Molekulargewichtsbereich erreicht die eigenständige therapeutische Wirkung der Hyaluronsäure und seiner Derivate ein Maximum (Papakonstantinou, G. Karakiulakis,  
25 O. Eickelberg, A.P. Perruchoud, L.H. Block, and M. Roth ; A 340 kDa  
30



hyaluronic acid secreted by human vascular smooth muscle cells regulates their proliferation and migration, Glycobiology 1998, 8, 821-830).

Ein weiterer vorteilhafter Aspekt der erfindungsgemäßen Lehre liegt in der gezielten Beeinflussung des in vivo Degradationsverhalten des Biopolymers. Unter dem Begriff "Degradationsverhalten" wird der durch chemische, thermische, oxidative, mechanische oder biologische Prozesse stattfindende Abbau der erfindungsgemäßen Polysaccharidschicht im lebendem Organismus über die Zeit verstanden. Einerseits soll sichergestellt werden, dass zumindest in den ersten Wochen nach der Implantation lokale Entzündungserscheinungen des anliegenden Gewebes gelindert oder gar vermieden werden. Andererseits soll die Beschichtung über einen bestimmten Zeitraum eine Oberflächenadsorption von hochmolekularen Biomolekülen auf der Elektrodenoberfläche verhindern oder zumindest deutlich zurückdrängen, da ansonsten mittel- und langfristig ebenfalls mit einem Anstieg der Elektrodenimpedanz zu rechnen ist.

Vorzugsweise ist die Polysaccharidschicht derart beschaffen ist, dass die in vivo Degradation der Polysaccharidschicht von außen in Richtung des Grundkörpers der Stimulationselektrode verlangsamt ist. Das Degradationsverhalten kann dabei kontinuierlich oder sprunghaft verändert werden. Nach letzterer Variante umfasst die Polysaccharidschicht zumindest zwei Teilschichten mit unterschiedlichem Degradationsverhalten, wobei das Degradationsverhalten innerhalb jeder Teilschicht kontinuierlich veränderlich oder konstant über die Teilschicht festlegbar ist. Die Herstellung derartiger Beschichtungen kann mit Hilfe an sich bekannter Sprüh- und Tauchbeschichtungsverfahren erfolgen.

Vorzugsweise ist die Polysaccharidschicht derart beschaffen, dass ein dem Grundkörper der Elektrode abgewandter, äußerer Bereich der Polysaccharidschicht innerhalb von 100 Tagen in vivo abgebaut wird. Der äußere Bereich ist vorzugsweise 10 bis 250 µm, insbesondere 50 bis

150 µm, dick. Wenn die Polysaccharidschicht aus zumindest zwei Teilschichten mit unterschiedlichem Degradationsverhalten besteht, ist zur Erreichung dieses Ziels eine äußere Teilschicht derart modifiziert, dass sich diese äußere Teilschicht um mehr als 50 Gew% innerhalb von 100  
5 Tagen in vivo abbaut. Die äußere Teilschicht ist vorzugsweise 10 bis 250 µm, insbesondere 50 bis 150 µm, dick.

Es hat sich ferner überraschenderweise gezeigt, dass in Gegenwart der erfindungsgemäßen Polysaccharidschicht auch die Oberflächenadsorption von hochmolekularen Biomolekülen auf der Elektrodenoberfläche  
10 verhindert oder zumindest deutlich zurückgedrängt ist. Vorzugsweise ist daher die Polysaccharidschicht derart beschaffen, dass ein dem Grundkörper der Elektrode zugewandter, innerer Bereich der Polysaccharidschicht zumindest nicht vollständig innerhalb von zwei Jahren in vivo abgebaut wird. Der innere Bereich ist vorzugsweise 3 bis 50 µm, insbe-  
15 sondere 5 bis 20 µm, dick. Wenn die Polysaccharidschicht aus zumindest zwei Teilschichten mit unterschiedlichem Degradationsverhalten besteht, ist zur Erreichung dieses Ziels insbesondere eine innere Teilschicht, die sich unmittelbar der darunter liegenden Oberfläche des Grundkörpers der Stimulationselektrode oder gegebenenfalls einer hier-  
20 auf aufgetragenen Zwischenschicht anschließt, derart modifiziert, dass sich diese innere Teilschicht um nicht mehr als 20 Gew% innerhalb von zwei Jahren in vivo abbaut. Die äußere Teilschicht ist vorzugsweise 3 bis 50 µm, insbesondere 5 bis 20 µm, dick.

Das Degradationsverhalten von Hyaluronsäure und seiner Derivate kann  
25 u.a. durch Quervernetzung und reduktive Fixierung beeinflusst werden. Hierzu wird generell auf die in der Literatur zahlreichen beschriebenen Verfahren zur Durchführung der einzelnen Vernetzungsreaktionen und ausdrücklich auf den Gegenstand der US 4,582,865, US 5,550,187, US 5,510,121 und WO 00/46252 verwiesen. Unter reduktive Fixierung wird  
30 die gezielte Umsetzung ungesättigter Funktionalitäten des Polysaccharids mit hydridischen Reduktionsmitteln, wie z.B. Natriumborhydrid, ver-

standen. Die Quervernetzung kann z.B. mit Hilfe der folgenden Reagenzien durchgeführt werden:

Formaldehyd, Glutaraldehyd, Divinylsulfon, Polyanhydride, Polyaldehyde, Carbodiimide, Epichlorohydrin, Ethylenglykol-diglycidylether, Butandiol-diglycidylether, Polyglycerol-polyglycidylether, Polyethylenglykol-diglycidylether, Polypropylenglykol-diglycidylether oder bis- oder Polye-  
5 poxy-Vernetzer, wie 1,2,3,4-Diepoxybutan oder 1,2,7,8-Diepoxyoctan.

Der Zusammenhang zwischen Vernetzungsgrad, reduktiver Fixierung und Degradationsverhalten kann über herkömmliche Testverfahren er-  
10 mittelt werden. Ein unterschiedlicher Vernetzungsgrad führt bei ansonsten gleicher Fixierung zu einem unterschiedlichen Quellverhalten der Polysaccharidschicht. Durch Verzicht auf die Fixierung oder nur unvollständige Fixierung wird die Degradation der Polysaccharidschicht be-  
schleunigt. Das Quellverhalten lässt sich u.a. gravimetrisch bestimmen.  
15 Weiterhin lässt sich der Vernetzungsgrad und der Umfang der reduktiven Fixierung durch Infrarotspektroskopische Analyse an vernetzten Hyaluronsäurefolien bestimmen. Der Bezug zur Degradation kann durch eine GPC Analytik, d.h. durch Molmassenbestimmung degradiierter Hyaluronsäure, an Eluenten hergestellt werden.

20 Der Einfluss der genannten Modifikationen auf das in vivo Degradationsverhalten ist allgemein bekannt. Da das Abbauverhalten aber u.a. auch von weiteren geometrischen und physiologischen Faktoren abhängt, ist in der Regel eine individuelle Anpassung des Systems an die jeweiligen Erfordernisse notwendig.

25 Die Beschichtung kann in der Regel auf alle bekannten Stimulationselektroden aufgebracht werden. Die dünne Polysaccharidschicht aus Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäure-Derivaten wird dazu mittels gängiger Sprühverfahren oder aus der Lösung abgeschieden.

Die prinzipielle Herstellung einer kovalent anhaftenden Polysaccharidschicht wird in der WO 00/56377 beschrieben, deren Offenbarung vollumfänglich mit einbezogen wird. Eine Substratoberfläche wird dazu mit reaktiven Funktionalitäten modifiziert, aktivierte Hyaluronsäure wird bereit gestellt und diese wird dann unter geeigneten Bedingungen kovalent an die reaktiven Funktionalitäten gebunden. In eben gleicher Weise lässt sich die erfindungsgemäße Polysaccharidschicht an die Oberfläche der Stimulationselektrode binden.

Weiterhin offenbart die bereits erwähnte DE 196 30 563 ein Verfahren zur Verbesserung der Haftung einer Beschichtung infolge verstärkter Physisorption bzw. kovalenter Bindung. In einem ersten Schritt wird eine reaktive Funktionalität auf der Substratoberfläche erzeugt. Die reaktive Funktionalität umfasst insbesondere Amine, Aldehyde, Sulfide, Alkohole, Säurehalogenide und Isocyanate. An die genannte Funktionalität kann dann - unter Rückgriff auf an sich bekannte Kopplungsverfahren - die erfindungsgemäße Polysaccharidschicht kovalent gebunden werden.

Nach einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die schon bestehende eigenständige therapeutische Wirkung der Hyaluronsäure durch weitere Wirkstoffe, die in die Beschichtung eingebettet sind und durch den allmählichen Abbau der Beschichtung bzw. Diffusion in das umliegende Gewebe freigesetzt werden, ergänzt. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere die entzündungshemmenden Steroide Dexamethason und/oder Dexamethasonnatriumphosphat (DMNP) in einer zur Entfaltung einer pharmakologischen Wirkung ausreichenden Konzentration besonders hierfür geeignet sind, da sie nachweislich zur Stabilisierung der am Implantat anliegenden Macrophagen beitragen und damit die Langzeitverträglichkeit der Beschichtung verbessern.

Überraschenderweise hat es sich zudem gezeigt, dass Dexamethason und/oder DMNP einen positiven Effekt auf die Phasengrenzkapazität der Elektrode hat. Die durch die Beschichtung zwar nur unwesentlich erhöh-

te Phasengrenzkapazität wurde durch die Anlagerung von Dexamethason und/oder DMNP nahezu auf den ohne Polysaccharidschicht messbaren Wert gemindert.

Weiterhin ist bevorzugt, wenn die Polysaccharidschicht eine Haftvermittlerschicht aus Chitosan umfasst. Die Haftvermittlerschicht schließt sich unmittelbar dem Grundkörper und ggf. der darauf aufgetragenen Zwischenschicht an. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass in Gegenwart einer solchen Haftvermittlerschicht sehr gleichmäßige und stark haftende Beschichtungen erzeugt werden können. Zudem ist Chitosan Werkstoff natürlichem Ursprungs und damit gut bioverträglich. Die als Haftvermittlerschicht ist vorzugsweise 0,1 bis 50 µm, insbesondere 1 bis 10 µm, dick und kann ebenso wie die Hyaluronsäure und ihre Derivate zur Beeinflussung ihres Degradationsverhaltens modifiziert werden. Insbesondere kann die Haftvermittlerschicht derart ausgebildet sein, dass sie als innere Teilschicht oder innerer Bereich der Polysaccharidschicht im oben genannten Sinne agieren kann. Eine signifikante Änderung der elektrischen Übertragungseigenschaften der Elektrode durch die Haftvermittlerschicht wurde nicht festgestellt.

Nach einer weiteren bevorzugten Variante der Erfindung beinhaltet die Polysaccharidschicht zumindest in Teilbereichen oder Teilschichten Chitosan. Hierdurch kann das Haftvermögen der Polysaccharidschicht weiter verbessert werden und es können auch auf den sehr komplexen Geometrien des Substrats gleichmäßige Beschichtungen erzeugt werden. Die Stabilität der Polysaccharidschicht kann gesteigert werden, wenn durch Quarternisierung der aminischen Funktionen des Chitosans polyanionische Ladungen erzeugt werden. Werden Hyaluronsäure und seine Derivate als polyanionische Präparate zugemengt, so bildet sich ein Symplexxgel. Die schon sehr starke Ion/Ion-Wechselwirkung zwischen den Komponenten kann durch Quervernetzung weiter erhöht werden. Ein Gewichtsanteil des Chitosans am Gesamtgewicht der Polysaccharidschicht beträgt vorzugsweise nicht mehr als 50%.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen und der dazugehörigen Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1      Einen Querschnitt sowie einen vergrößerten Ausschnitt hieraus vom distalen Ende einer unipolaren Herzschrittmacher-Elektrodenleitung mit einem Elektrodenkopf gemäß einer Ausführungsform der Erfindung und

Fig. 2      eine Prinzipdarstellung zur Erläuterung des Aufbaus einer implantierbaren Stimulationselektrode gemäß einer Ausführungsform der Erfindung.

Die Fig. 1 zeigt schematisch einen Querschnitt und einem vergrößerten Ausschnitt A ein distales Ende einer unipolaren Herzschrittmacher-Elektrodenleitung für eine Noppenelektrode 10 mit einem zylinderförmigen Grundkörper 11 aus Titan. Der zylinderförmige Grundkörper 11 weist eine aus Iridiumnitrit (IrN) bestehende Oberflächenbeschichtung 12 (Zwischenschicht) auf, die mittels Kathodenzerstäubung (reaktives Sputtern) auf dem Grundkörper 11 in bekannter Weise aufgebracht ist. Die Elektrode umfasst ferner eine gewendelte, elektrisch leitende Zuleitung 13 mit einer elektrisch isolierenden Ummantelung 14 aus Silikon. An die Silikonummantelung 14 angeformt sind proximal gerichtete Finnen 15a und 15b, welche zur Fixierung der Elektrode 10 im Herzen dienen, wobei die Oberfläche des Grundkörpers 11 in Kontakt mit einer - hier nicht dargestellten - Herzzinnenwandung gehalten wird. Der Grundkörper 11 ist mittels eines hohlzylindrischen Ansatzes 16 über die Zuleitung 13 geschoben und dort befestigt.

Der in Fig. 1 dargestellte Ausschnitt A zeigt stark schematisiert und vergrößert einen Schnitt durch eine aktive Oberfläche des Grundkörpers 11 sowie dessen Oberflächenbeschichtung 12 und eine sich daran anschließende Beschichtung 17 zur Erhöhung der Gewebsverträglichkeit, die zumindest eine Polysaccharidschicht aus Hyaluronsäure und/oder

Hyaluronsäure-Derivaten umfasst. Eine Oberfläche der Iridiumnitrit-Beschichtung 12 ist herstellungsbedingt fraktalartig vergrößert, d. h. infolge geeigneter Wahl der Verfahrensparameter des Sputterverfahrens beträgt die Oberflächenvergrößerung zwei bis über drei Größenordnungen, bezogen auf die Oberfläche eines glatten Zylinders mit den Abmessungen des Grundkörpers 11. An die Iridiumnitrit-Beschichtung 12 ist - wie im folgenden noch näher erläutert wird - die nur wenige bis einige hundert Mikrometer dicke Polysaccharidschicht gebunden, wobei die elektrischen Eigenschaften der Elektrode 10 praktisch nicht beeinträchtigt werden, aber der Reizschwellenverlauf während des Einwachsens der Elektrode 10 an der Herzwand deutlich positiv beeinflusst wird.

#### Ausführungsbeispiel 1 - Kovalente Anbindung

Die Fig. 2 offenbart in einer Prinzipdarstellung den Aufbau und die Darstellung einer Beschichtung 17 aus Hyaluronsäure, wobei diese kovalent an die darunter liegende Oberfläche, d.h. im konkreten Fall die Iridiumnitrit-Beschichtung 12, gebunden wird. Alternativ oder ergänzend kann die Bindung durch Physisorption der Hyaluronsäure auf der Iridiumnitrit-Beschichtung 12 erfolgen. Unter Physisorption wird jedwede elektrostatische Wechselwirkung zwischen der Oberfläche der Iridiumnitrit-Beschichtung 12 und der Hyaluronsäure (I), insbesondere Van-der-Waals-Wechselwirkung, verstanden.

In einem ersten - hier nicht dargestellten - Verfahrensschritt findet eine Aminierung der Iridiumnitrit-Oberfläche 12 statt. Hierzu kann auf zahlreiche bekannte Verfahren zurückgegriffen werden, wobei primäre oder sekundäre Amine, vorzugsweise aber primäre Amine, auf der Oberfläche der Iridiumnitrit-Beschichtung 12 fixiert werden. So bietet sich insbesondere eine Plasmaaktivierung in Gegenwart von Aminen, z. B. N-Heptylamin oder anderen aliphatischen oder aromatischen Aminen, an. Aufgrund der allgemeinen Bekanntheit, Zugänglichkeit und Variabilität derartiger Verfahren wird auf Einzelheiten bei der Anbindung von Funk-

tionalitäten auf die Iridiumnitrit-Beschichtung 12 verzichtet. Festzuhalten bleibt lediglich, dass nach Beendigung des ersten Verfahrensschrittes reaktive Funktionalitäten - hier beispielhaft ein primäres Amin - an der Oberfläche Iridiumnitrit-Beschichtung 12 gebunden sind.

- 5 In einem sich anschließenden, zweiten Verfahrensschritt erfolgt eine kovalente Anbindung von Hyaluronsäure (I) analog der aus der Peptidsynthese bekannten Carbodilimid-Methode. Beispielhaft wird hier Cyclohexylcarbodiimid (DCC) als Kopplungsreagenz angegeben. Nach der Etablierung einer Peptidbindung ist die Hyaluronsäure kovalent an die
- 10 Elektrodenoberfläche, hier speziell die Iridiumnitrit-Beschichtung 12, gebunden. Geeignete Verfahrenparameter und -varianten zur Herstellung von Beschichtungen dieses Typs können unter anderem auch der US 5,527,893 und 5,585,361 - deren Offenbarung hiermit ausdrücklich eingeschlossen wird - entnommen werden.

15 Ausführungsbeispiel 2 - Tauchbeschichtung

Neben der kovalenten Anbindung, können auch durch einfache Tauchbeschichtung Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäure-Derivate auf die Elektrodenoberfläche aufgebracht werden.

- 20 Die Elektrodenoberfläche wurde vorgereinigt und entfettet und unter leichtem Rühren für 10 Minuten bei Raumtemperatur in eine wässrige Lösung von Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von mindestens 1.000.000 g/mol gelegt. Nach Entnahme und Trocknung wurde die Elektrode für mindestens 2 h bei ca. 30°C bis 40°C in eine Vernetzerlösung von 2 bis 4 ml Glutaraldehyd in einem Wasser-Aceton Gemisch
- 25 getaucht. Danach wurde die Vernetzerlösung für mindestens weitere 2 h ausgetauscht. Anschließend wurde die Elektrode mehrfach mit destilliertem Wasser gespült und mit einer verdünnten Lösung von Natriumcyanoborhydrid reduktiv fixiert sowie mehrfach mit deionisiertem Wasser



gespült. Nach Entnahme wurde die Probe für 24 Stunden bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.

Das Molekulargewicht der Hyaluronsäure soll über 1.000.000 g/mol betragen, da die Hyaluronsäureketten durch die Sterilisation gespalten  
5 wird. Nach vorliegenden Untersuchungen kommt es bei einer Sterilisation mit Hilfe von Ethylenoxid oder beta-Bestrahlung (Elektronenbesschleuniger: 4,5 mEV, 25 kGy) zu 1 bis 2 Spaltungen pro Kette, d.h. native Hyaluronsäure liegt nach Sterilisation mit einem Molekulargewicht in der Größenordnung von 400.000 g/mol vor.

10 In Abhängigkeit von der Konzentration der wässrigen Hyaluronsäurelösung konnten folgende Schichtdicken erzielt werden:

(a) bei 0.25%iger wässriger Hyaluronsäurelösung: 90µm,

(b) bei 0,5%iger wässriger Hyaluronsäurelösung: 160µm,

(c) bei einer 1%igen wässrigen Hyaluronsäurelösung: 200µm

15 (d) und bei einer 2%igen wässrigen Hyaluronsäurelösung: 145µm.

#### Ausführungsbeispiel 3 - Chitosan als Haftvermittler

Die Elektrodenoberfläche wurde vorgereinigt, entfettet und unter leichtem Rühren für 10 Minuten bei Raumtemperatur in eine 0,5 bis 2%ige Essigsäure mit einer Chitosankonzentration zwischen 0,1% und 0,5%  
20 gerührt. Das Molekulargewicht des Chitosans betrug zwischen 100.000 g/mol und 1.000.000 g/mol. Anschließend wurde die Elektrode entnommen und getrocknet.

Alternativ konnte eine dünne Schicht aus Chitosan durch Aufsprühen auf die Elektroden aufgebracht werden. Hierzu wurde eine 0,5%ige Chito-

sanlösung in einer 0,5%igen Essigsäure angesetzt. Die vorgereinigten Elektroden wurden 5 bis 20 mal im Abstand von 15 bis 30 Sekunden für 0,5 bis 1,0 sec mit Hilfe einer Airbrushpistole besprüht, wobei zwischen den Sprühschritten die Elektroden bei 40°C bis 70°C getrocknet wurden.  
5 Die aufgetragenen Schichten wiesen eine Schichtdicke von 1 µm bis 10 µm auf.

Nach Trocknung wurde die Elektrode unter leichtem Rühren für 10 Minuten bei Raumtemperatur in eine wässrige Lösung von Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von mindestens 1.000.000 g/mol gelegt. Nach  
10 Entnahme und Trocknung wurde die Elektrode für mindestens 2 h bei ca. 30°C bis 40°C in eine Vernetzungslösung von 2 bis 4 ml Glutaraldehyd in einem Wasser-Aceton Gemisch getaucht. Danach wurde die Vernetzungs-  
lösung ausgetauscht und die Vernetzung 2 h fortgeführt. Die Versuchsbedingungen führen auch zu einer Vernetzung von Chitosan mit  
15 dem Glutaraldehyd. Die säurekatalysierte Reaktion des Aldehyds mit dem Amin des Chitosans findet unter Bildung einer Schiffchen Base statt.

Anschließend wurde die Elektrode mehrfach mit destilliertem Wasser gespült und mit einer verdünnten Lösung von Natriumcyanoborhydrid  
20 reduktiv fixiert sowie mehrfach mit deionisiertem Wasser gespült. Die Nachbehandlung führt zur Reduktion der Schiffchen Base und freier Aldehydfunktionen. Nach Entnahme wurde die Probe für 24 Stunden bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.

Das Chitosan fungiert als Haftvermittler, da Chitosan selbst im neutralen Bereich (Blut) schwer löslich ist. Zudem liegt das Chitosan vernetzt vor  
25 und bildet durch die Vernetzung mit Hilfe des Glutaraldehyd auch einen kovalenten Verbund zur aufgetragenen Hyaluronsäureschicht. Die dünne Haftvermittlerschicht aus Chitosan von 0,1 µm bis 50 µm, vorzugsweise von 1 µm bis 10 µm, hat keine signifikante Beeinträchtigung der  
30 elektrischen Übertragungseigenschaften der Elektrode zur Folge.

#### Ausführungsbeispiel 4 - Chitosan als Zusatz

Neben den Polyanionen Hyaluronsäure bzw. seinen Hyaluronsäure-Derivaten kann die Schicht noch Polykationen wie Chitosan enthalten. Durch das Amin des Chitosans liegt eine weitere funktionelle Gruppe für den Vernetzer Glutardialdehyd vor. Die Aldehydfunktion kann sowohl mit der Aminfunktion des Chitosans als auch mit der Carbonyl- bzw. Hydroxylfunktion der Hyaluronsäure reagieren. Durch diese Reaktionen kann der Vernetzungsgrad zusätzlich erhöht und die ionische Wechselwirkung zwischen den Polyanionen und Polykationen zusätzlich verstärkt werden. Das Schichtsystem aus Polyanionen und Polykationen kann durch abwechselndes Besprühen der Elektroden mit Lösungen gewünschter Konzentrationen von Chitosan, Hyaluronsäure und Hyaluronsäure-Derivaten hergestellt werden.

Hierbei werden vorgereinigte Elektroden abwechselnd mit einer wässrigen Lösung aus Hyaluronsäure oder Hyaluronsäure-Derivat und in Essigsäure gelöstem Chitosan besprüht. Dabei beträgt die Konzentration der Hyaluronsäure oder Hyaluronsäure-Derivate 0,1% bis 1%, vorzugsweise 0,2% bis 0,5%. Die Konzentration der Essigsäure beträgt 0,1% bis 2%, vorzugsweise 0,5% bis 1%. Die Konzentration des Chitosans beträgt 0,1% bis 1%, vorzugsweise 0,2% bis 0,5%. Das Molekulargewicht der Hyaluronsäure oder der Hyaluronsäure-Derivate beträgt mindestens 1.000.000 g/mol und das Molekulargewicht des Chitosans mindestens 100.000 g/mol. Beide Lösungen werden im Abstand von 2 Sekunden bis 60 Sekunden, vorzugsweise 15 Sekunden bis 30 Sekunden, mit Hilfe eines Sprühverfahrens abwechselnd auf die Elektroden aufgebracht. Durch die Wahl der Konzentration an Hyaluronsäure bzw. Chitosan und der jeweiligen Sprühdauer kann der jeweilige Anteil an Polyanionen und Polykationen eingestellt werden. Der Gewichtsanteil an Chitosan am gesamten Schichtsystem beträgt nicht mehr als 50%. Die Anzahl der Sprühschritte bestimmt die Schichtdicke des gesamten Schichtsystems. So werden bei 60 Sprühschritten mit einer Sprühdauer von

0,5 Sekunden mit üblichen Airbrushpistolen Schichtdicken zwischen 5 µm und 10 µm, gemessen im trockenen Zustand, erreicht. Nach der Beschichtung wird die Elektrode getrocknet und anschließend für mindestens 2 h bei ca. 30°C bis 40°C in eine Vernetzerlösung von 2 bis 4 ml Glutaraldehyd in einem Wasser-Aceton Gemisch getaucht. Danach wird die Vernetzerlösung für mindestens weitere 2 h ausgetauscht. Anschließend wird die Elektrode mehrfach mit destilliertem Wasser gespült und mit einer verdünnten Lösung von Natriumcyanoborhydrid reduktiv fixiert, sowie mehrfach mit deionisiertem Wasser gespült. Nach Entnahme wird die Probe für 24 Stunden bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.

Die elektrischen Übertragungseigenschaften der Elektrode werden - bis zu einer maximalen Schichtdicke von 400 µm - nicht signifikant beeinträchtigt.

#### Einbindung eines therapeutischen Wirkstoffs

Ergänzend zur bereits eigenständigen therapeutischen Wirkung der Hyaluronsäure können entzündungshemmende Steroide, wie Dexamethason bzw. Dexamethasonnatriumphosphat (DMNP), in die Beschichtung eingebettet werden, die durch den allmählichen Abbau der Beschichtung bzw. Diffusion in das umliegende Gewebe abgegeben werden.

Die Darstellung der Polysaccharidschicht erfolgt in gleicher Weise wie in Beispiel 2 beschrieben, jedoch wird vor dem Trocknen die Elektrode mit 2 bis 4ml einer Lösung vom 50 mg/ml DMNP für eine Stunde gespült. Ohne weitere Spülschritte erfolgt dann die Trocknung, wie in Beispiel 2 beschrieben.

#### Untersuchungen zum Quellverhalten

Ein unterschiedlicher Vernetzungsgrad führt bei ansonsten gleicher reduktiver Fixierung zu einem unterschiedlichen Quellverhalten der Hyaluronsäure. Das Quellverhalten lässt sich u.a. gravimetrisch bestimmen. Weiterhin lässt sich der Vernetzungsgrad auch durch infrarotspektroskopische Analyse an vernetzten Hyaluronsäurefolien bestimmen. Der Bezug zur Degradation kann durch eine GPC Analytik, d.h. durch Molmassenbestimmung degradiierter Hyaluronsäure, an Eluenten hergestellt werden.

Um den Einfluss von Vernetzungsparametern auf die Vernetzung und damit auch auf das Quellverhalten zu bestimmen, wurden die Parameter Temperatur, Wassergehalt, Art des Vernetzers und die Vernetzungsdauer variiert. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen Quellverhalten und den Vernetzungsparametern wurden Hyaluronsäurefolien gegossen und vernetzt.

#### 15 Beispiele 1 bis 8 - Versuche zum Quellverhalten

Das Verfahren nach Beispiel 1 gliederte sich in folgende Schritte:

- (a) Ansetzen einer 1%igen Hyaluronsäurelösung;
- (b) Ausgießen von 3 ml 1%iger Hyaluronsäurelösung in Petrischalen mit 4 cm Durchmesser und anschließendes Trocknen;
- 20 (c) Zugabe von 4 ml Vernetzerlösung zu den Folien bei Raumtemperatur (20°C), wobei die Vernetzerlösung aus 240 ml Aceton, 80 ml 25%ige Glutaraldehydlösung und 1,6 ml 3 molare Salzsäure bestand;
- 25 (d) Vernetzungsdauer 20 Stunden, wobei die Vernetzerlösung nach 4 Stunden ausgetauscht wurde;

(e) Entnahme und Spülen mit deionisiertem Wasser;

(f) Zugabe von 4 ml 2,2 %ige  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ -Lösung;

(g) Spülen mit deionisiertem Wasser;

(h) Trocknen.

- 5 Die weiteren Beispiele 2 bis 8 wichen bei sonst gleicher Verfahrensführung wie folgt ab:

In Beispiel 2 betrug die Vernetzungsdauer im Schritt (d) 4 h ohne Wechsel der Vernetzerlösung.

- 10 In Beispiel 3 betrug die Vernetzungsdauer im Schritt (d) 2 h ohne Wechsel der Vernetzerlösung.

In Beispiel 4 enthielt die in Schritt (c) genannte Vernetzerlösung zusätzlich 20 ml deionisiertes Wasser.

In Beispiel 5 enthielt die in Schritt (c) genannte Vernetzerlösung zusätzlich 100 ml deionisiertes Wasser.

- 15 In Beispiel 6 enthielt die in Schritt (c) genannte Vernetzerlösung 80 ml 25%ige Formaldehydlösung anstelle der Glutaraldehydlösung.

In Beispiel 7 wurde die Vernetzung in Schritt (d) bei 30°C durchgeführt und die Vernetzungsdauer im Schritt (d) betrug 6,5 h, wobei nach 1,5 h die Vernetzerlösung ausgetauscht wurde.

- 20 In Beispiel 8 wurde die Vernetzung in Schritt (d) bei 30°C durchgeführt und die Vernetzungsdauer im Schritt (d) betrug 7 h, wobei nach 2 h die Vernetzerlösung ausgetauscht wurde.

Nach Trocknen der vernetzten Folien wurden diese gewogen und anschließend in deionisiertem Wasser für 30 Minuten gespült, kurz abgetupft und erneut gewogen, um das Quellverhalten, welches mit dem Vernetzungsgrad korreliert, zu bestimmen.

- 5 Die ermittelten Quellfaktoren lassen sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen:

Beispiel	1	2	3	4	5	6	7	8
Quellfaktor	6	14	75	7	7	34	10	13

Tabelle 1 - Quellfaktoren

Die beispielhaft aufgeführten Versuche zur Vernetzung lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- 10 Die Vernetzungsdauer hat einen signifikanten Einfluss auf den Vernetzungsgrad, was sich im Quellverhalten nieder schlägt. Bei einer Vernetzungsdauer von nur 2 Stunden werden Hyaluronsäurefolien erhalten, welche instabil sind und sich innerhalb weniger Stunden in Wasser auflösen. Hingegen werden bei einer Vernetzungsdauer von 4 Stunden
- 15 stabile Hyaluronsäurefolien erhalten, welche aber gegenüber den Folien des Standardverfahrens einen höheren Quellfaktor zeigen. Der Wassergehalt der Vernetzerlösung hat im untersuchten Bereich keinen starken Einfluss auf den Quellfaktor und somit den Vernetzungsgrad. Die Verwendung von Formaldehyd anstelle von Glutaraldehyd führt zu vernetzten
- 20 Hyaluronsäurefolien mit einem wesentlich höheren Quellfaktor. Dies lässt sich vermutlich auf die kürzere Kettenlänge des Formaldehyds zurückführen. Der kürzere Vernetzer Formaldehyd führt somit zu leicht vernetzten Hyaluronsäurefolien. Eine Vernetzung bei Temperatur von 30°C führt zu Hyaluronsäurefolien mit einem etwas höheren Quellfaktor
- 25 und somit geringeren Vernetzungsgrad.

### Patentansprüche

1. Implantierbare Stimulationselektrode (10) zur Verwendung mit einem implantierbaren Gewebsstimulator, insbesondere Herzschrittmacher, Defibrillator, Knochen- oder Neurostimulator, wobei die Stimulations-  
5 elektrode (10) einen metallischen Grundkörper (11), gegebenenfalls eine oder mehrere auf dem Grundkörper (11) aufgebrachte Zwischenschichten (12) sowie eine den Grundkörper (11) und gegebenenfalls die Zwischenschichten (12) bedeckende Beschichtung (17) zur Erhöhung der Gewebsverträglichkeit umfasst,  
10 dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung (17) eine Polysaccharidschicht aus Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäure-Derivaten umfasst.
2. Stimulationselektrode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyaluronsäure und Hyaluronsäure-Derivate nach einer Sterilisation ein durchschnittliches Molekulargewicht zwischen 300.000  
15 bis 500.000 Dalton aufweisen.
3. Stimulationselektrode nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das durchschnittliche Molekulargewicht zwischen 380.000 bis 420.000 Dalton liegt.
- 20 4. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht derart beschaffen ist, dass die in vivo Degradation der Polysaccharidschicht von außen in Richtung des Grundkörpers (11) der Stimulationselektrode (10) verlangsamt ist.
- 25 5. Stimulationselektrode nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein innerer Bereich der Polysaccharidschicht zumindest nicht vollständig innerhalb von zwei Jahren in vivo abbaubar ist.



6. Stimulationselektrode nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der innere Bereich 3 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 5 bis 20  $\mu\text{m}$ , dick ist.
7. Stimulationselektrode nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
5 dass ein äußerer Bereich der Polysaccharidschicht innerhalb von 100 Tagen in vivo abbaubar ist.
8. Stimulationselektrode nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der äußere Bereich 10 bis 250  $\mu\text{m}$ , insbesondere 50 bis 150  $\mu\text{m}$ , dick ist.
- 10 9. Stimulationselektrode nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht zumindest zwei Teilschichten mit unterschiedlichem Degradationsverhalten umfasst, wobei das Degradationsverhalten innerhalb jeder Teilschicht kontinuierlich veränderlich oder konstant über die Teilschicht festlegbar ist.
- 15 10. Stimulationselektrode nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht eine innere Teilschicht umfasst, die um nicht mehr als 20 Gew% innerhalb von 2 Jahren in vivo abbaubar ist.
- 20 11. Stimulationselektrode nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der innere Teilschicht 3 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 5 bis 20  $\mu\text{m}$ , dick ist.
- 25 12. Stimulationselektrode nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht eine äußere Teilschicht umfasst, die zumindest um mehr als 50 Gew% innerhalb von 100 Tagen in vivo abbaubar ist.

13. Stimulationselektrode nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der äußere Teilschicht 10 bis 250  $\mu\text{m}$ , insbesondere 50 bis 150  $\mu\text{m}$ , dick ist.
14. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Schichtdicke der Beschichtung (17) zwischen 10-400  $\mu\text{m}$  liegt.
15. Stimulationselektrode nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Schichtdicke 50-120  $\mu\text{m}$  beträgt.
16. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung (17) Dexamethason und/oder Dexamethasonnatriumphosphat (DMNP) in einer zur Entfaltung einer pharmakologischen Wirkung ausreichenden Konzentration enthält.
17. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyaluronsäure oder Hyaluronsäure-Derivate als Einzelsubstanzen, Co- oder Blockpolymere aus Hyaluronsäure und Hyaluronsäure-Derivaten oder in Form von Mischungen der vorgenannten Einzelsubstanzen und Polymere Bestandteil der Beschichtung (17) sind.
18. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht kovalent oder durch Physisorption an der Stimulationselektrodenoberfläche immobilisiert ist.
19. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht eine Haftvermittlerschicht aus Chitosan umfasst.

20. Stimulationselektrode nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Haftvermittlerschicht 0,1 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 1 bis 10  $\mu\text{m}$ , dick ist.
- 5 21. Stimulationselektrode nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharidschicht zumindest in Teilbereichen oder Teilschichten Chitosan beinhaltet.
- 10 22. Stimulationselektrode nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil des Chitosans am Gesamtgewicht der Polysaccharidschicht nicht mehr als 50 Gew.% beträgt.

1/2

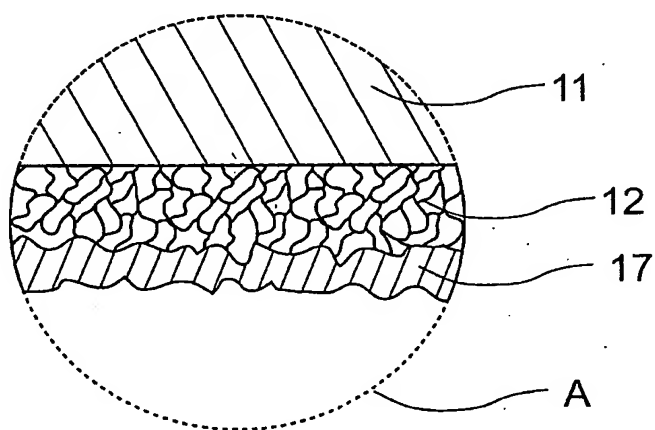
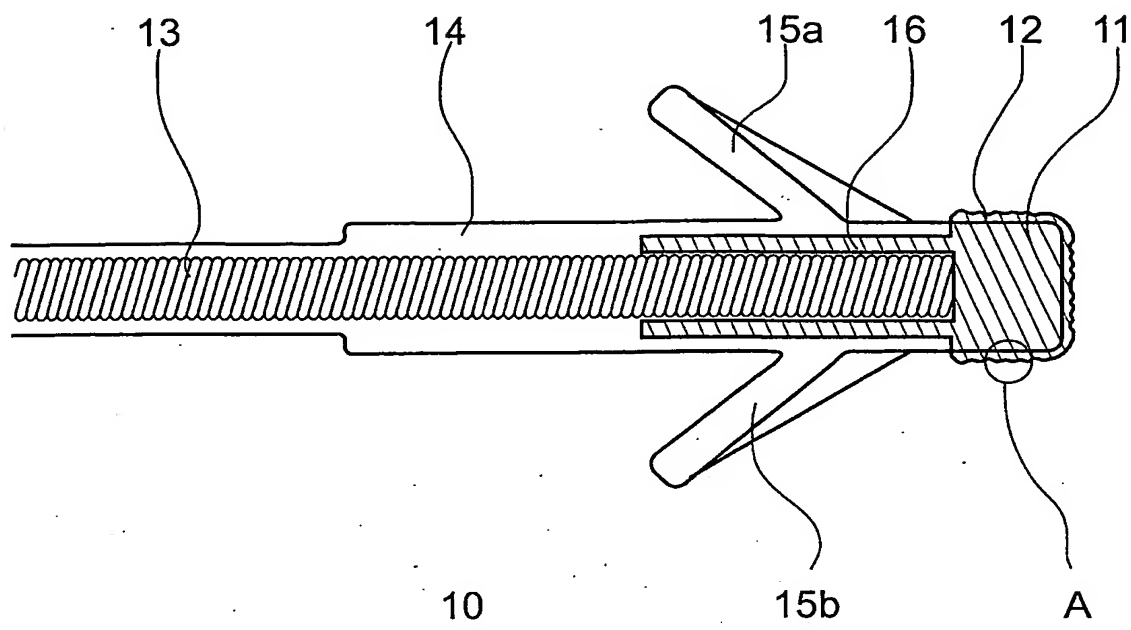
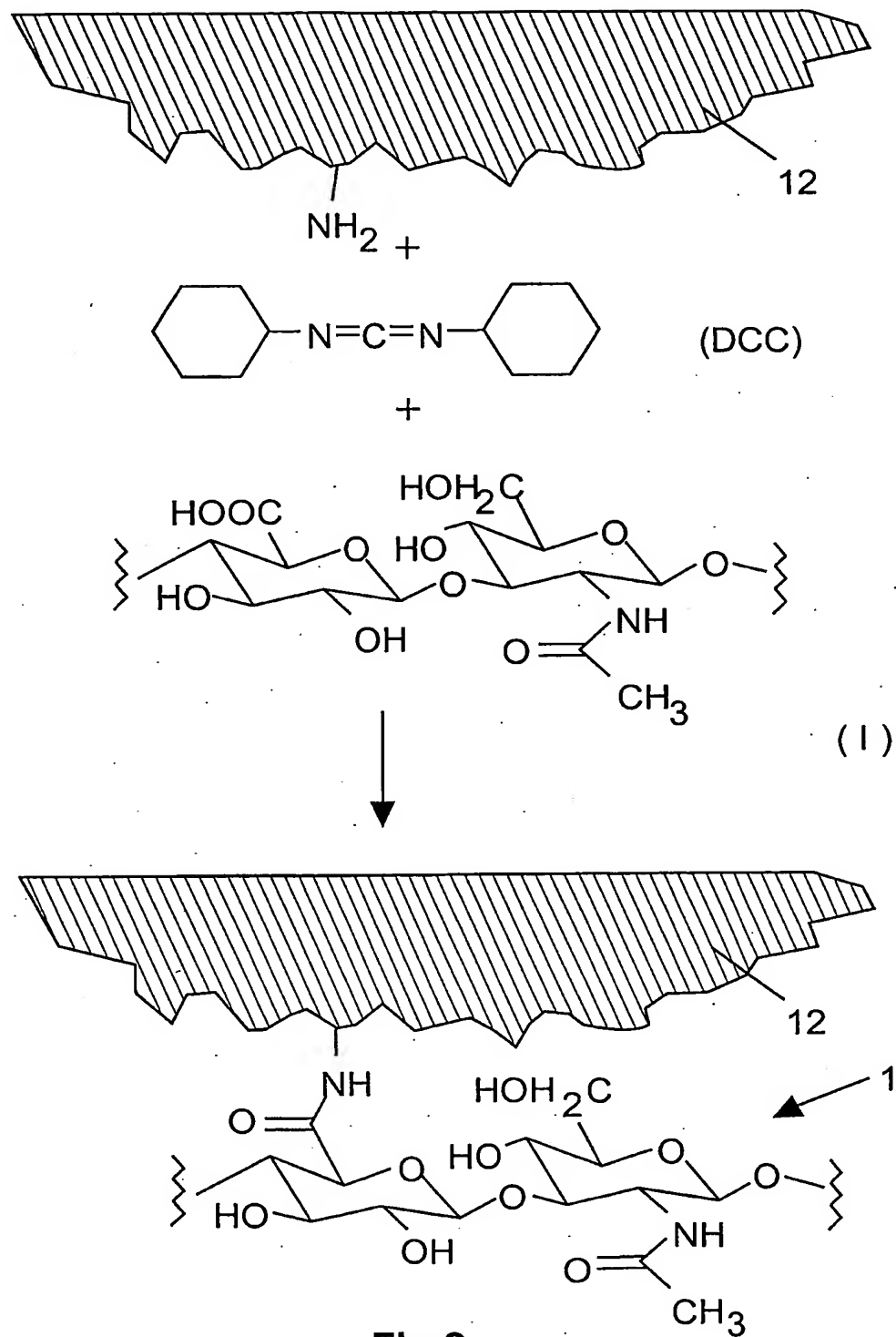


Fig.1

2/2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/005550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61N1/05 A61L31/16 A61L31/10 A61L31/04 A61L26/00  
A61K47/48 C08L5/08 C08B37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61N A61L A61K C08L C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/091609 A1 (HENDRIKS MARC) 15 May 2003 (2003-05-15) paragraph '0012! - paragraph '0065!	1-22
X	WO 98/12243 A (POWELL MICHELLE D ; RUDOWSKY RONALD S (US); SAWHNEY AMARPREET (US);) 26 March 1998 (1998-03-26) page 2, line 28 -page 36, line 21	1-22
X	US 5 866 113 A (CAHALAN PATRICK T ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) column 2, line 11 -column 8, line 6	1-22
X	US 5 820 917 A (TUCH RONALD J) 13 October 1998 (1998-10-13) column 2, line 59 -column 6, line 29 -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2004

Date of mailing of the international search report

22/09/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kurze, V.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/005550

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2003/091827 A1 (CHEN MENG ET AL)  15 May 2003 (2003-05-15)  paragraph '0013! - paragraph '0049!  -----</p>	1-22

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003091609	A1	15-05-2003	EP 1339439 A2 WO 02058752 A2	03-09-2003 01-08-2002
WO 9812243	A	26-03-1998	US 5900245 A AU 728281 B2 AU 4587097 A BR 9711537 A CA 2266478 A1 CA 2396229 A1 EP 0927214 A1 JP 2002514235 T US 2002127266 A1 WO 9812243 A1 US 6051248 A US 2003104032 A1 US 6217894 B1 US 6177095 B1 US 2001000728 A1 US 6083524 A ZA 9708537 A AT 236666 T AU 738784 B2 AU 8695598 A CA 2299336 A1 DE 69813242 D1 DE 69813242 T2 EP 1003568 A1 JP 2001513368 T WO 9907417 A1 US 6162241 A ZA 9807019 A	04-05-1999 04-01-2001 14-04-1998 24-08-1999 26-03-1998 26-03-1998 07-07-1999 14-05-2002 12-09-2002 26-03-1998 18-04-2000 05-06-2003 17-04-2001 23-01-2001 03-05-2001 04-07-2000 12-05-1998 15-04-2003 27-09-2001 01-03-1999 18-02-1999 15-05-2003 11-03-2004 31-05-2000 04-09-2001 18-02-1999 19-12-2000 04-06-1999
US 5866113	A	02-02-1999	US 5811151 A AU 713357 B2 AU 2361997 A CA 2206147 A1 DE 69718377 D1 DE 69718377 T2 EP 0809997 A2 JP 10052488 A	22-09-1998 02-12-1999 04-12-1997 30-11-1997 20-02-2003 23-10-2003 03-12-1997 24-02-1998
US 5820917	A	13-10-1998	US 5865814 A	02-02-1999
US 2003091827	A1	15-05-2003	WO 03027152 A1	03-04-2003